

# CONTROLLED RELEASE FORMULATION

Patent number: JP2000239104  
Publication date: 2000-09-05  
Inventor: SADAMOTO MITSURU; NAKAYAMA MASATSUGU  
Applicant: MITSUI CHEMICALS INC  
Classification:  
- international: A01N25/18; A01N25/34; A01N63/00; A01N25/18;  
A01N25/34; A01N63/00; (IPC1-7): A01N25/18;  
A01N25/34; A01N63/00  
- european:  
Application number: JP19990037026 19990216  
Priority number(s): JP19990037026 19990216

Report a data error here

## Abstract of JP2000239104

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a controlled release formulation comprising only a biodegradable polymer material having no influence on an environment and having a controlled release rate in an agrochemical formulation prepared by formulating a volatile organic compound having an attracting, repelling or killing action on organisms with a base composed of the biodegradable polymer material. **SOLUTION:** In this controlled release formulation comprising a volatile organic compound having an attracting, repelling or killing effect on organisms and a base composed of a polylactic acid and an additive, the formulation is constituted of an inside part of the base having  $1 \times 10^{-6}$  to  $1 \times 10^{-3}$  [cm<sup>2</sup>/Hr] diffusion coefficient of the volatile organic compound and an outside part of the base which covers the inside part of the base and has fixed thickness and a diffusion coefficient of the volatile organic compound of  $\leq 1/5$  and  $\geq 1/1,000$  that of the inside part of the base. The controlled release formulation can make the release rate of the volatile organic compound constant for a long period of time. Since the biodegradable substance is used, the formulation is decomposed after the passage of use period and recovery is not required.

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

**Best Available Copy**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-239104

(P2000-239104A)

(43) 公開日 平成12年9月5日 (2000.9.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	デマンド* (参考)
A 0 1 N 25/18		A 0 1 N 25/18	4 H 0 1 1
25/34		25/34	A
			B
63/00		63/00	B
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 14 頁)			
(21) 出願番号	特願平11-37026	(71) 出願人	000003887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22) 出願日	平成11年2月16日 (1999.2.16)	(72) 発明者	貞本 満 神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井 化学株式会社内
		(72) 発明者	中山 雅嗣 神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井 化学株式会社内
		F ターム (参考)	4H011 AC01 AC06 AC07 BB04 BC03 BC06 BC09 BC17 BC19 DA08 DA11 DB03 DF02 DH03 DH08 DH29

(54) 【発明の名称】 徐放性製剤

(57) 【要約】

【解決手段】 生物に対して誘引効果、忌避効果または殺傷効果を有する揮発性有機化合物と、ポリ乳酸と添加物とから構成される基材とからなる徐放性製剤において、該揮発性有機化合物の拡散係数が  $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$  の範囲にある基材内側部分と、該基材内側部分を覆う一定の厚みを有する、該揮発性有機化合物の拡散係数が該基材内側部分の拡散係数に対して  $1/5$  以下、 $1/10000$  以上である基材外側部分とからなることを特徴とする徐放性製剤。

【効果】 本発明の徐放性製剤は、揮発性有機化合物の放出速度を長期間一定にすることが可能であり、また、生分解性物質を用いているため、使用期間経過後は分解され、回収する必要がない。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 室温大気中にて揮発性を有しかつ生物に対して誘引効果、忌避効果または殺傷効果を有する揮発性有機化合物と、ポリ乳酸と添加物とから構成される基材とからなる徐放性製剤において、該揮発性有機化合物の拡散係数が $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ の範囲にある基材内側部分と、該基材内側部分を覆う一定の厚みを有する、該揮発性有機化合物の拡散係数が該基材内側部分の拡散係数に対して $1/5$ 以下、 $1/10000$ 以上である基材外側部分とからなることを特徴とする徐放性製剤。

【請求項2】 製剤が、基材内側部分を基材外側部分に取り巻く紐状の形状を有し、該紐状の製剤の長さが、該紐状の製剤の平均直径の10倍以上であり、かつ、該基材外側部分の厚みが、該平均直径の $1/100$ 以上、 $1/4$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の徐放性製剤。

【請求項3】 紐状の製剤の平均直径が、0.01cm以上、3cm以下であることを特徴とする請求項2に記載の徐放性製剤。

【請求項4】 製剤が、基材内側部分を基材外側部分で完全に被覆する形状を有し、該基材外側部分の厚みが、該製剤の平均外径の $1/100$ 以上、 $1/4$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の徐放性製剤。

【請求項5】 製剤の平均外径が、0.01cm以上、10cm以下であることを特徴とする請求項4に記載の徐放性製剤。

【請求項6】 製剤が、シート状の基材内側部分の両面を、シート状の基材外側部分で覆う形状を有し、該シート状製剤の平面部分の縦方向および横方向の短い方の長さが、シート状の製剤の平均厚みの20倍以上であり、かつ、該基材外側部分の平均厚みが、該製剤の平均厚みの $1/100$ 以上、 $1/4$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の徐放性製剤。

【請求項7】 シート状製剤の平均厚みが、0.01cm以上、1cm以下であることを特徴とする請求項6に記載の徐放性製剤。

【請求項8】 添加物が、リン酸エステル類、フタル酸エステル類、脂肪族カルボン酸エステル類、脂肪族アルコールエステル類、ヒドロキシ多塩基酸エステル類、エポキシ系動植物油、ポリアルキレングリコール類、ポリカプロラクトンあるいはポリブチレンサクシネートの中から選ばれた1種あるいは2種以上であることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の徐放性製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、農作物に害を与える生物に対し、誘引作用による繁殖の阻害、忌避作用、殺傷作用による農作物の保護を図ることのできる揮発性有機化合物を含有した農薬製剤に関するものであって、

該揮発性有機化合物の放出速度が一定であり、かつその使用後において相当の期間において、土中、あるいは水中の微生物を主体とした働きによって、環境に対して加害作用のない化学物質に分解するとともに、その形状を消失させてしまう機能を有した農薬製剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】近年、農薬の揮発性物質を目的の場所で長期間、安定して連続的に徐々に放出、揮散せしめることが実用面や機能面において重要な課題となっている。

【0003】農薬は、対象とする生物を殺傷しようとする意図のもとで開発されたものが一般的であるが、その他に、農作物を生物による捕食から保護するために、単に生物を寄せつけない作用（忌避作用）を有するものもある。後者は、特定の生物に対する忌避作用を有するものであり、他の生物系に対する影響が小さく、環境に配慮した農薬であるといえる。

【0004】また、逆に生物を誘引する機能（誘引作用）を有する物質を放出することにより、該生物が農作物に対して与える影響から保護しようとする農薬もある。例えば、生物の交尾を阻害する目的で性フェロモンを放出する農薬であれば、該フェロモンの効果によって、生物の雌雄が互いに位置の存在を確認することができず、その結果として交尾による繁殖を抑制することができるのである。

【0005】このような殺傷、忌避、誘引作用を有する物質を、基材とする固形物に含浸させたものであって、それらを農作物が存在する近辺に、放置、散布、固定することにより、結果としてその農作物を生物による損傷から保護することができるのである。

【0006】その中で生物を誘引する物質として用いられているのがフェロモンであるが、揮発性薬剤であるフェロモンを、基材とする物質に固定化して製剤として形づくる方法がいくつか開示されている。

【0007】中でも、フェロモンをポリエチレンやエチレン-酢酸ビニル共重合体などの細管に封入したものが、多く開示されている。例えば、特開昭56-142202号公報、特開昭57-9705号公報、特開昭57-72904号公報、特開昭57-45101号公報、特開昭57-156403号公報、特開昭59-216802号公報、特開昭60-215637号公報、特開昭61-202643号公報等があり、これらは、フェロモンが徐々に放出される機能を有したものである。しかし、これら開示された手法は、一般には安定した放出ができない、また放出量を増加させたい場合には、細管であるために長くする必要があるなどの問題があり、実用性に欠けていた。

【0008】また、特開平7-231743号公報には、フェロモンと相容性のある合成樹脂を基材としたフェロモン製剤が開示されている。該公報には、フェロモ

ンの蒸発エネルギーが、21,000cal/mole~27,000cal/moleの範囲にあるものを用いることが記載されている。しかし、このように揮発性薬剤の一種である揮発性フェロモン製剤は、散布あるいは土壌上に放置して用いることがほとんどであり、その結果、これらの農薬製剤は土壌中に残存することになり、環境に対する配慮が乏しいといえる。

【0009】このように使用後において製剤成分が残存する問題を解決すべく、生分解性機能を有する高分子材料を基材としたフェロモン製剤が開発されている。特開昭61-41321号公報には、生分解性高分子材料を中空の基材としたフェロモン製剤が開示されている。この生分解性高分子材料には、ポリ乳酸などのポリヒドロキシ酸、ポリグルタミン酸などのポリ(α-アミノ酸)を用いられ、フェロモンなどの活性物質をその中空の筒の中に充填して用いる方法が開示されている。しかし、このようなフェロモン製剤からは、フェロモン放出速度の制御の具体的な指針を得ることはできない。

【0010】特開平4-230602号公報は生分解性または光分解性の、あるいはそれらの混合系からなる分解性機能を有した高分子素材を基材の1~40%含んでいる製剤を開示している。しかし、このフェロモン製剤は、分解性高分子の分解後も、非分解性成分が残存することになり、厳密な意味で分解型フェロモン製剤とは言えない。

【0011】特開平5-163110号公報には、生分解性を有した3-ヒドロキシ酪酸と他のヒドロキシ脂肪酸との縮重合物を用いたもので、かつその生分解性高分子をシートとする徐放性フェロモン製剤が開示されている。この製剤は、放出速度の低さをその厚みを薄くすることにより対処したものであって、フェロモン製剤の加工および形状が限定されるという欠点があった。そこで、生分解性の高分子材料に、フェロモンの放出特性を改良させるための工夫が行われるようになった。

【0012】特開平6-116103号公報には、生分解性高分子材料を基材としたフェロモン製剤が開示されている。該公報に開示されている生分解性高分子材料は、セルロース、キチン、キトサン、プルランなどの天然高分子、或いはポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリウレタン、ポリアミド(ポリ-α-アミノ酸など)、脂肪酸ポリエステルなどの合成高分子が挙げられている。

【0013】また、特開平9-137049号公報には、ポリ乳酸、可塑剤、および必要に応じて熱安定剤、離型剤を含むポリ乳酸組成物を用いた、性フェロモンを含有した徐放性製剤が開示されている。可塑剤を含ませたのは、徐放性製剤の材料として、必要な機械的強度や柔軟性を持たせるためであり、それらの可塑剤として、脂肪酸二塩基酸エステル、フタル酸エステル、ヒドロキシ多価カルボン酸エステル、ポリエステル系可塑剤、脂

肪酸エステル、エポキシ系可塑剤、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ酢酸ビニル、ポリカプロラクトン、マロン酸や琥珀酸、アジピン酸、フマル酸などのジカルボン酸とエチレングリコールや、プロピレングリコール、ブタンジオール、ヘキサジオールなどのジオール体との縮重合体、ヒドロキシ酪酸やヒドロキシ吉草酸などのヒドロキシ酸の縮重合物が好ましいとしており、さらにこれらの可塑剤は単独で用いても二種以上の混合物として用いてもよいとしている。さらに、二種以上の混合物として用いるもののうち、好ましいものはアゼライン酸ジ-2-エチルヘキシル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、エチレン含有量が20~95%かつ酢酸ビニル含有量が5~80重量%のエチレン-酢酸ビニル共重合体(EVA)、ポリカプロラクトン、ジカルボン酸とジオール体との縮重合物、ヒドロキシ酸等のものを用いられるとしている。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの先願の公開特許公報においては、揮発性薬剤であるフェロモンの放散特性を制御するための具体的な方法については触れられていない。これは特開平9-137049号公報においても例外ではなく、いかに揮発性薬剤の放散速度を制御するかということについては、何らの方法も開示されていない。

【0015】このことは、農薬として用いられるフェロモンについてだけでなく、農薬全般の問題であり、フェロモンを含む揮発性薬剤の徐放性製剤の放出を制御する技術の指針が明確になっていないということである。

【0016】特に、生分解性高分子素材に関しては、単にそれらを基材とした場合は、その放出速度を制御することは困難である。例えば、ポリ乳酸を用い、かつポリ乳酸にフェロモンを含有させただけ、あるいは可塑剤を単に混入させただけでは、その放出特性を制御することは困難である。なぜならば、ポリ乳酸は比較的剛直な構造を有しているが故に、紐状に加工することなどにより成形保持性能に優れていることから、取扱いが容易であるが、逆に剛直であるがために、フェロモン自体がポリマー中を拡散放出しにくいためである。また、柔軟性をもたせるために、可塑剤を導入したとしても、そこに何らかの具体策が見えてこなければ、放出速度を制御するという目的を達成することができない。それゆえに、明確な指針なしに、放出制御特性を有した材料を設計することは困難であると言わざるを得ないのである。さらに、この難拡散放出特性を回避するためには、その製法および成形した内部構造までもを考慮した構成であることが必要である。しかし、これらの方法については一切知られておらず、先に述べたような徐放期間を限定したフェロモン製剤の作製には、これらの方法を用いたとしても試行錯誤せざるを得ない状態である。そればかりではなく、対象とする可塑剤、軟化剤等の範囲が広く、か

つそれらの化学的性質、物理的性質についての配慮がなければ、もはやその選択を行うことは不可能と言わざるを得ない。

【0017】以上より、本発明の目的は、生物に対して、誘引、忌避または殺傷作用を有する揮発性有機化合物を、生分解性高分子材料からなる基材に混合させ成形した農薬製剤において、 $\oplus$  環境に影響のない生分解性材料のみで構成されていることを特徴とし、 $\ominus$  その放出速度が制御された徐放性製剤を提供することにある。

【0018】

【課題を發明するための手段】本發明者らは、揮発性有機化合物の放出速度を一定たらしめる方法を、また、揮発性有機化合物に対する拡散係数が異なる基材を組み合わせて配置することができることを、見出したのである。

【0019】本發明は、(1) 室温大気中にて揮発性を有しかつ生物に対して誘引効果、忌避効果または殺傷効果を有する揮発性有機化合物と、ポリ乳酸と添加物とから構成される基材とからなる徐放性製剤において、該揮発性有機化合物の拡散係数が  $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$  の範囲にある基材内側部分と、該基材内側部分を覆う一定の厚みを有する、該揮発性有機化合物の拡散係数が該基材内側部分の拡散係数に対して  $1/5$  以下、 $1/10000$  以上である基材外側部分とからなることを特徴とする徐放性製剤、(2) 製剤が、基材内側部分を基材外側部分が取り巻く紐状の形状を有し、該紐状の製剤の長さが、該紐状の製剤の平均直径の  $10$  倍以上であり、かつ、該基材外側部分の厚みが、該平均直径の  $1/100$  以上、 $1/4$  以下であることを特徴とする(1) 記載の徐放性製剤、(3) 紐状の製剤の平均直径が、 $0.01\text{cm}$  以上、 $3\text{cm}$  以下であることを特徴とする

(2) 記載の徐放性製剤、(4) 製剤が、基材内側部分を基材外側部分で完全に被覆する形状を有し、該基材外側部分の厚みが、該製剤の平均外径の  $1/100$  以上、 $1/4$  以下であることを特徴とする(1) 記載の徐放性製剤、(5) 製剤の平均外径が、 $0.01\text{cm}$  以上、 $10\text{cm}$  以下であることを特徴とする(4) 記載の徐放性製剤、(6) 製剤が、シート状の基材内側部分の両面を、シート状の基材外側部分で覆う形状を有し、該シート状製剤の平面部分の縦方向および横方向の短い方の長さが、シート状の製剤の平均厚みの  $20$  倍以上であり、かつ、該基材外側部分の平均厚みが、該製剤の平均厚みの  $1/100$  以上、 $1/4$  以下であることを特徴とする

(1) 記載の徐放性製剤、(7) シート状製剤の平均厚みが、 $0.01\text{cm}$  以上、 $1\text{cm}$  以下であることを特徴とする(6) 記載の徐放性製剤、(8) 添加物が、リン酸エステル類、フタル酸エステル類、脂肪族カルボン酸エステル類、脂肪族アルコールエステル類、ヒドロキシ多塩基酸エステル類、エポキシ系動植物油、ポリアルキレングリコール類、ポリカプロラクトンあるいはポリブチレ

ンサクシネートの中から選ばれた1種あるいは2種以上であることを特徴とする(1)～(7)のいずれかに記載の徐放性製剤に関するものである。

【0020】

【發明の実施の形態】本發明は、揮発性有機化合物と、ポリ乳酸と添加物とから構成される基材とからなる徐放性製剤において、該揮発性有機化合物の拡散係数が  $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$  の範囲にある基材内側部分と、該基材内側部分を覆う一定の厚みを有する、該揮発性有機化合物の拡散係数が該基材内側部分の拡散係数に対して  $1/5$  以下、 $1/10000$  以上である基材外側部分とからなることを特徴とする徐放性製剤である。

【0021】本發明に用いられる揮発性有機化合物(以下、揮発性化合物と略記する)としては、林檎や栗、柿、葡萄、桃、蜜柑等の果樹類、茶、桜、ツバキ、バラ等の樹類、大豆、サツマイモ、落花生、サトイモ、または米、麦、とうもろこし等の穀類に関するもの、さとうきび、わさび等の嗜好品作物関連、いちご、はくさい、ほうれん草、トマト、きゅうり等の野菜類に対して、これらの葉や根、あるいは実や果実をに対して害を与える生物類に対して、効果あるいは作用を有する揮発性のものである。

【0022】その作用は、生物に対して殺傷作用、忌避作用、あるいは誘引作用を与えるものが選択される。殺傷作用を有するものとしては、トレボン、DDPV剤、PHC剤、DEP剤、MPP剤、MEP剤、PHC剤、あるいは、ダイアノジン、イソキサチオン、プロチオホス、フェノトリン、ペルメトリン等の物質が挙げられる。

【0023】また、忌避作用を有するものとしては、例えば、タバコシバンムシに対する産卵忌避剤として2,3-ジヒドロ-3,5-ジメチル-2-エチル-6-(1-メチル-2-オキソブチル)-4H-ピラン-4-オンが開平1-132501に開示されているが、これらを用いてもよい。その他、ジメチルジクロルビニルホスフェート等が用いられる。また、トレボンも忌避作用を有する。

【0024】さらに誘引剤としては、代表的なものは性フェロモンを用いたものであり、これについては近年、多くのフェロモン成分が同定されるとともに、製造されている。対象となるものは昆虫が多く、ガ、チョウ、コガネムシ、カミキリムシ等である。たとえば、イソペンチルアミン- $\beta$ -メチルブタン等が挙げられる。

【0025】かつこれらの揮発性化合物の効果は  $1\text{cm}^3$  に分子1個であってもその作用を発揮するとも言われ、極めて少量にて有効である。そのため、これらの揮発性有機化合物の製剤に含まれる割合は、 $0.1$  重量%以上、 $10$  重量%以内であることが好ましく、さらに好ましくは  $0.3$  重量%以上、 $4$  重量%以内である。

【0026】本發明におけるポリ乳酸は、その原料とし

て乳酸が用いられ、L-乳酸、D-乳酸、D, L乳酸またはそれらの混合物さらには乳酸の環状2量体であるラクタノイドを使用することができる。

【0027】本発明において使用されるポリ乳酸は、例えばL-乳酸含有率が75重量%以上の乳酸を原料として直接脱水縮合する方法、または上記乳酸の環状2量体であるラクタイドを用いて開環重合させる方法により得られる。直接脱水縮合する場合には乳酸を好ましくは有機溶媒、より好ましくはフェニルエーテル系溶媒の存在下で共沸により留出した溶媒から水を抜いて実質的に無水の状態にした溶媒を反応系に戻す方法によって重合することにより、本発明に適した強度を持つ高分子量のポリ乳酸が得られる。

【0028】ポリ乳酸の重量平均分子量(Mw)や分子量分布は、実質的に、成形加工が可能であれば特に制限されない。本発明で使用するポリ乳酸の分子量は、実質的に十分な機械物性を示す重量平均分子量4万以上であれば特に制限されないが、一般的には、重量平均分子量(Mw)で4~20万が好ましく、6~15万がより好ましい。

【0029】一般的には重量平均分子量(Mw)が4万より小さい場合、機械物性が充分でなかったり、逆に分子量が20万を越える場合、熔融した状態での粘度が高くなる等して、取扱い困難となったり、製造時間が長くなったり、また製造コストが高くなったりして不経済となる場合がある。市販のポリ乳酸としてはLACEA(三井東圧化学社製)、ラクティ(島津製作所社製)、ECOPLA(カーギル社製)などが挙げられる。

【0030】ポリ乳酸に混合される添加物は、ポリ乳酸のガラス転移点を50℃以下にすることができるものであり、生分解性を有するものであれば特に制限はない。このような添加物としては、例えば、リン酸エステル類、フタル酸エステル類、脂肪族カルボン酸エステル類、脂肪族アルコールエステル類、ヒドロキシ多塩基酸エステル類、エポキシ系動植物油、ポリアルキレングリコール類、生分解性を有する高分子材料(ポリカプロラクトン、ポリブチレンサクシネート)などが挙げられる。これら添加物の含有量は、製剤全体に対して3重量%以上、50重量%以下であることが好ましい。より好ましくは5重量%以上、50重量%以下である。さらに好ましくは10重量%以上、50重量%以下である。添加物を含有させる目的は、ポリ乳酸と添加物とからなる基材中における揮発性化合物の拡散を促進させるためである。すなわち、添加物を含有させることによって、揮発性化合物の拡散係数を増大させることができるのである。ポリ乳酸のみの場合であれば、揮発性化合物の拡散係数は $10^{-9}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]~ $10^{-11}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]の範囲になる。これに対し、添加物を3%以上加えることにより、添加物の種類によっては拡散係数を $10^{-6}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]~ $10^{-5}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]の範囲にすることができる。さらに、添加

物を10%含有させることにより、多くの添加物においては略 $10^{-6}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]~ $10^{-5}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]の範囲に、30%以上含有させることにより、略 $10^{-5}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]~ $10^{-3}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]の範囲にすることができる。しかし、添加物を50%を超えて加えても、拡散係数を増加させることにはあまり効果を与えない。逆に、製剤としての形状を維持することが困難になってしまう場合があるのである。

【0031】本発明で用いるリン酸エステルとしては、リン酸トリブチル、リン酸2-エチルヘキシル、リン酸トリフェニル、リン酸トリクシル等が挙げられる。本発明で用いるフタル酸エステル類としては、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジヘプチル、フタル酸ジオクチル、フタル酸2-エチルヘキシル、フタル酸ジイソノイル、フタル酸オクチルデシル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ブチルベンジル等が挙げられる。

【0032】本発明で用いる脂肪族カルボン酸エステルとしては、オレイン酸ブチル、ジメチルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジブチルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジイソデシルアジペート、ジブチルジグリコールアジペート、ジーノ-ヒキシルアジペート、ジー2-エチルヘキシルアジペート、ジブチルセバケート、ジー2-エチルヘキシルセバケート等が挙げられる。

【0033】本発明で用いる脂肪族アルコールエステル類としては、ジエチレングリコールジベンデート、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールモノヘキシルブチルエーテル、ジエチレングリコールジヘキシルエーテル、ジエチレングリコールモノヘキシルブチルエーテル、ポリジエチレングリコールモノオレイルエーテル、トリエチレングリコールジアセテート(以下「TEDA」と略す。)、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコールジーエチルブチラート、トリアセチレン、グリセリントリアセテート、グリセリントリプロピオネート、グルセリンモノオレイン酸エステル等が挙げられる。

【0034】本発明で用いるヒドロキシ多塩基酸エステル類としては、アセチルリシノール酸メチル、アセチルリシノール酸ブチル、ブチルフタルルブチルグリコレート、アセチレンクエン酸トリブチル(以下「ATBC」と略す。)等が挙げられる。本発明で用いるエポキシ系動植物油としては、エポキシ化大豆油、エポキシ化アマニ油等があげられる。

【0035】本発明で用いるポリアルキレングリコール

酸としては、ポリエチレングリコール（以下「PEG」と略す。）、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール等が挙げられる。なお、これらの添加物は、一種あるいは二種以上の混合物であってもよい。

【0036】また、基材の結晶化速度の向上、耐熱性の向上、機械物性の向上、耐ブロッキング性の向上等の諸物性を改善するために、無機物を本発明の効果を損なわない範囲で用いることもできる。

【0037】さらに、放出成分の劣化を防止するための安定剤、各種エラストマー（SBR、NBR、SBS型3元ブロック共重合体熱可塑性エラストマー等）や顔料、染料、帯電防止剤、紫外線吸収剤、酸化防止剤、難燃剤、離型剤、滑剤、増粘剤や希釈剤を目的に応じて、かつ本発明の効果を損なわない範囲で適宜使用することができる。

【0038】無機物の具体例としては、例えば、タルク、カオリナイト、 $\text{SiO}_2$ 、クレー等が挙げられるが、より具体的には、耐ブロッキング性の物性改良を目的とした場合、粒径が小さく、樹脂と熔融混練した場合に凝集することなく良好に分散するものが好適に用いられる。添加量は特に制限はないが、製剤全体に対して0～10重量%が好適である。

【0039】本発明の徐放性製剤は、揮発性化合物の拡散係数が $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ である基材内側部分と、内側部分を覆う一定の厚みを有する、揮発性化合物の拡散係数が内側部分の拡散係数の $1/5$ 以下、 $1/10000$ 以上である外側部分からなることが特徴

$$\partial C / \partial t = D (\partial^2 C / \partial r^2 + 1/r * \partial C / \partial r) \cdots (1)$$

C : 揮発性化合物濃度

t : 経過時間

r : 製剤の中心からの距離

に示す円柱座標系に基づく拡散方程式を導出した。この拡散方程式は、揮発性化合物の製剤内における移動の挙動を拡散係数を用いて表現したものである。拡散係数は、 $D [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ によって表現されている。

【0043】初期条件として、揮発性化合物が製剤の製造時に与えられた初期濃度によって均一に分散しているものとする。これは実情に則しており、揮発性化合物を含浸された製剤は、使用前において揮発性化合物を外部に逃がすことのないようなアルミ箔のラミシートにて被覆されており、製剤中においては均一に分散していると仮定は十分に整合性があるものと考えられるからで

拡散方程式

$$\partial C / \partial t = D (\partial^2 C / \partial r^2 + 1/r * \partial C / \partial r) \cdots (1)$$

初期条件  $C = C_{\text{init}}$

境界条件  $\partial C / \partial r = -F (C - C_{\text{atm}}) \cdots (2)$

$C_{\text{init}}$  : 初期における揮発性化合物濃度となる。

【0047】この方程式群を用いて、計算機によるシミュレーションを実施した結果を、図3に示す。同時に図

である。以下、本発明の特徴について詳述する。

【0040】本発明の製剤の揮発性化合物を効率良く放出せしめるために、従来の製剤の放出特性を充分に把握する必要がある。例えば、直径2.6mmのエチレンービニルアセテート共重合体（EVA）に揮発性化合物を含有させて紐状に成形した製剤の場合の放出特性の測定結果を図1に示す。縦軸は製剤内に残る揮発性化合物の残存濃度を示し、横軸は時間を示している。時間の経過とともに残存揮発性化合物濃度が減少している様子を確認することができる。そして、その濃度の減少速度は時間の経過とともに、低下していることを確認することができる。

【0041】濃度の減少速度は、揮発性化合物の放出速度に等しい。従って、この放出速度を例えば、図1のような残存揮発性化合物濃度の変化から読み取ることも可能である。しかし、これは実測のデータであるので、製剤自体の大きさやまた形状、あるいは揮発性化合物の含有量が異なる場合については、新たに測定する必要が生じてしまう。この放出特性を何らかの形で表現することによって、製剤自体の大きさやまた形状、あるいは揮発性化合物の含有量が異なる場合についてもシミュレーションすることができれば、放出特性の挙動の予測が可能になると考えられる。さらに、この場合、製剤の設計も行うことができると考えられる。

【0042】そこで本発明者らは、紐状に成形された製剤を用いて、下記式（1）

ある。

【0044】境界条件は、下記式（2）

$$\partial C / \partial r = -F (C - C_{\text{atm}}) \cdots (2)$$

$C_{\text{atm}}$  : 外界濃度

によって与えるものとする。この表面放散速度係数 $F [1/\text{cm}]$ は、紐状あるいは糸状における形状を表現することに適した円柱型を有する製剤表面からの蒸発あるいは離脱に関する放散速度を記述するものである。

【0045】このようにして得られた方程式、初期条件、境界条件におけるモデルを図示したものを図2に示す。図2は円柱型座標モデルであり、それぞれにおける係数やパラメーターを図示している。

【0046】さらに、与えられた式をまとめると、次式のような方程式群が与えられる。すなわち、

3には、図1において示した実測結果を○によって表示しており、拡散係数 $D$ 、表面放散速度係数 $F$ および半径 $R$ を与えることシミュレーションを行った結果と合わせて比較表示している。このシミュレーションにおいて、



拡散係数Dと表面放散速度係数Fを適宜、選択することにより、実測結果を表現することが可能な拡散係数Dと表面放散速度係数Fの組み合わせを見いだすことができる。図3のシミュレーション結果は実測結果を見事に表現している。なお、この結果を表現するのに最適な拡散係数Dは、 $4 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ であり、表面放散速度係数Fは0.003[1/cm]であった。

【0048】さらに、得られたシミュレーション結果を用いて、1日の放出量を求めることもできる。図4はその結果を示したものである。この場合、最初の日における揮発性化合物の放出量が最も多く、日数の経過とともに指数関数的に減少していることが認められる。これは、式(1)および式(2)によって表現したモデルを用いなければならない結果である。

【0049】図4のように、従来のEVAを基材として用いた製剤では、その揮発性化合物の放出速度を制御できているとは言えない。また、25日程度までは揮発性化合物の放出が持続するが、さらに長期の放出を持続させるためには、その製剤の形状を大きくすることなどによる対処が考えられる。しかし、その放出速度の変化の様子はほぼ一定であることがシミュレーション結果より予想できる。

【0050】図5は、ポリ乳酸に約3%の添加物を加えたものを基材として用いた紐状の製剤における揮発性化合物の残存揮発性化合物の濃度と、1日の揮発性化合物の放出量をプロットしたものである。この場合の揮発性化合物の拡散係数Dは、 $4 \times 10^{-7} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ という低い値を有しており、揮発性化合物の減少速度は小さく、それゆえ、1日の揮発性化合物の放出量も十分に小さいものとなっている。そして、この場合も、初期において、その放出量は大きく、日数の経過とともにその放出量は、指数関数的に減少している傾向を確認することができる。

【0051】そこで、本発明者らは、1日の揮発性化合物の放出量を一定とするために、拡散係数の異なる基材を用いて構成した製剤を設計した。その具体的な構成は、異なる拡散係数を有する基材となるべき材料を用い、拡散係数の大きな値を有する基材を、拡散係数の小さな基材を用いて取り巻いたものである。

【0052】図7に、製剤からの残存濃度の変化の理想的な減少速度および理想的な1日の放出量の一例を示した。この製剤の大きさは、紐状の形状であり代表径すなわち平均直径が2.6mmであり、長さは20cm、そして揮発性化合物の含有濃度は5.4%とした。この結果、揮発性化合物の含有量は75mgである。

【0053】本発明の製剤の基材内側部分は、揮発性化合物の拡散係数が、 $1 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}] \sim 1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ である。拡散係数が $1 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ より小さい場合には、十分な揮発性化合物の拡散速度を得ることができなくなり、所望の放出速度を得ることができな

なる。さらに、拡散係数が $1 \times 10^{-3} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ より大きい場合には、その拡散速度の大きさを抑制するために基材外側部分の厚みを相当に厚くする必要がある。その結果、得られる製剤の放出速度は、外側部分の拡散速度によって決定づけられてしまい、目的とする一定の放出速度を与えることができなくなってしまう。

【0054】基材内側部分の拡散係数の好ましい範囲は、 $2 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}] \sim 2 \times 10^{-4} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ の範囲であり、さらに好ましい範囲は、 $5 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}] \sim 1 \times 10^{-4} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ の範囲である。

【0055】また、本発明の製剤の基材外側部分は、揮発性化合物の拡散係数が、基材内側部分の拡散係数に対して $1/5$ 以下、 $1/10000$ 以上である。外側部分の拡散係数が $1/5$ よりも大きい場合には、基材の内側部分と外側部分との間で揮発性化合物に対する拡散速度に大きな差が生じず、その結果、目的とする長期にわたる一定の放出速度を得ることができなくなってしまう。また、逆に、外側部分の拡散係数が、 $1/10000$ より小さい場合には、外側部分における拡散によって揮発性化合物の放出が大きく制限を受け、極めて小さな放出速度しか得られず、所望の長期に渡る一定の放出速度が得られない結果となってしまう。

【0056】基材外側部分の拡散係数の好ましい範囲は、内側部分の拡散係数に対しての $1/8$ 以下、 $1/1000$ 以上、さらに好ましくは、 $1/10$ 以下、 $1/100$ 以上である。

【0057】内側部分の径と外側部分の厚みの比については、揮発性化合物の種類や外部環境、製剤の形状等に応じて適宜決定することができる。その傾向については、内側部分の拡散係数と外側部分の拡散係数との差が大きい場合には、外側部分の厚みは薄くてもよく、内側部分の拡散係数と外側部分の拡散係数との差が小さい場合には、外側部分の厚みは厚い方が放出制御の観点からは好ましい結果となる。内側部分と外側部分の拡散係数が異なるものを試行錯誤しながら良好な系を見いだすことは大変に難しい。そこで、本発明における方程式群を用いたシミュレーションが大きな効果を発揮するのである。

【0058】本発明の徐放性製剤の形状は、大きくわけて3つに分類することができる。1つは、内側の基材が外側の基材によって取り巻くように被覆されている紐状の形状を有しているものである。この場合には、紐状製剤の末端、いわゆる紐の端においては被覆されていない。2つ目のものは、内側の基材が外側の基材によって完全に被覆されているものである。そして3つ目のものは、内側の基材が外側の基材によって被覆されているシート状の製剤であり、この場合にはシート状の端部において被覆されていない。

【0059】内側の基材が外側の基材によって取り巻くように被覆されている紐状の形状を有しているものの一



例を図6に示す。このような系においても、式(1)および式(2)を用いて表現することができる。これを、内側部分の大きな拡散係数を $D_1$ とし、外側部分の小さな

拡散係数を $D_2$ とすると、次のように表現することができる。すなわち、

拡散方程式

$$\partial C / \partial t = D_1 (\partial^2 C / \partial r^2 + 1/r * \partial C / \partial r) \quad \text{内側部分}$$

$$\partial C / \partial t = D_2 (\partial^2 C / \partial r^2 + 1/r * \partial C / \partial r) \quad \text{外側部分}$$

初期条件  $C = C_{init}$

境界条件  $\partial C / \partial r = -F (C - C_{atm}) \quad : \quad r = R$

$C_{init}$  : 初期における揮発性化合物濃度

$D_1$  : 内側部分の大きな拡散係数

$D_2$  : 外側部分の小さな拡散係数

となる。

【0060】紐状の形状を有している製剤について、その末端部分(紐の端)は基材外側部分で被覆されていないので、拡散係数の大きな内側部分の基材からの揮発性化合物の放出が著しく速くなってしまうが、紐状の製剤の平均直径に対して、紐の長さを十分に長くすれば、その末端からの揮発性化合物の放出は、製剤全体の放出量からすればほとんど無視できる程度とすることができる。

【0061】従って、紐状製剤の平均直径に対して、長さを10倍以上とることにより、紐状製剤の末端からの放出量は全体の放出量に比較してわずかなものであるとして無視することができるようになる。この結果、本発明の目的とする長期に渡る一定の放出速度を得ることが可能になるのである。長さについては、長い分についてはその放出速度の観点からみて何の問題もない。しかし、この長さの直径に対する比が10倍よりも小さい場合においては、紐状製剤の末端からの放出速度が無視できないほどに大きくなり、長期に渡る一定の放出速度を得ることが困難になってしまう。紐状製剤の長さは、好ましくは紐状製剤の平均直径に対して50倍以上であり、さらに好ましくは100倍以上である。

【0062】さらに、外側部分の基材の厚みが、製剤自身の平均直径の1/100以上、1/4以下であることが好ましい。そして、より好ましくは基材の厚みが、製剤自身の平均直径の1/70以上、1/7以下であり、さらに好ましくは、1/50以上、1/10以下である。外側部分の厚みが、製剤自身の平均直径の1/10より小さい場合においては、内側基材に含有される揮発性化合物の放出速度を十分に抑制することが困難になり、従って、目的とする長期に渡る一定の放出速度を得ることが困難になってしまう。さらに、外側部分の厚み

拡散方程式

$$\partial C / \partial t = D_1 (\partial^2 C / \partial r^2 + 2/r * \partial C / \partial r) \quad \text{内側部分}$$

$$\partial C / \partial t = D_2 (\partial^2 C / \partial r^2 + 2/r * \partial C / \partial r) \quad \text{外側部分}$$

初期条件  $C = C_{init}$

境界条件  $\partial C / \partial r = -F (C - C_{atm}) \quad : \quad r = R$

$C_{init}$  : 初期における揮発性化合物濃度

$D_1$  : 内側部分の大きな拡散係数

が、製剤自身の平均直径の1/4より大きい場合においては、製剤からの放出速度が、外側部分の基材の拡散係数によって制限を受ける結果となってしまう、この場合においても目的とする長期に渡る一定の放出速度を得ることができない。

【0063】なお、紐状製剤の平均直径は、0.01cm以上、3cm以下であることが好ましい。より好ましくは、紐状製剤の平均直径が0.03cm以上、1.0cm以下であり、さらに好ましくは、紐状製剤の平均直径が0.05cm以上、0.5cm以下である。

【0064】平均直径が0.01cmよりも短い場合には、その製造において均一に揮発性化合物を含有させることが困難になってしまう。さらに、平均直径が3cmよりも大きい場合には、紐状として扱うことが困難になり、実用的でない。さらに、このように大きな半径を有する場合においては、末端からの放出が、たとえその長さを長くしても無視することが難しくなってしまう。

【0065】さらに、紐状製剤の形状については、円柱形状でなく、直方体形状のものであって、三角柱形状のものであってもよい。

【0066】次に、内側部分の基材が、外側部分の基材によって完全に覆われた構造を有している場合においては、その形状についての制限は特にない。しかし、その代表的なものは球体である。さらに、ペレットなどでも良い。

【0067】球形のものについては、下記に示す方程式群を用いることにより、容易にシミュレーションすることができる。図8は球形座標モデルであり、先に述べた円柱型座標モデルとほぼ同様であり、拡散係数や表面放出速度係数およびパラメーターも同様である。すなわち、

$D_2$  : 外側部分の小さな拡散係数

となる。

【0068】しかし、本発明における目的とする、長期に渡る一定の放出速度を得るためには、機材の外側部分の厚みが、製剤自身の平均外径の $1/100$ 以上、 $1/4$ 以下であることが好ましい。より好ましくは、製剤自身の平均外径の $1/70$ 以上、 $1/7$ 以下であり、さらに好ましくは、 $1/50$ 以上、 $1/10$ 以下である。

【0069】外側部分の厚みが、製剤自身の平均外径の $1/100$ より小さい場合においては、また、製剤自身の平均外径の $1/4$ より大きい場合においては、紐状の製剤と同様に目的とする長期に渡る一定の放出速度を得ることができない。なお、完全に被覆された製剤にお

る平均外径は、 $0.01\text{cm}$ 以上、 $10\text{cm}$ 以下であることが好ましい。より好ましい製剤の平均外径は、 $0.03\text{cm}$ 以上、 $7\text{cm}$ 以下であり、さらに好ましくは、 $0.05\text{cm}$ 以上、 $5\text{cm}$ 以下である。

【0070】また、シート状の基材内側部分を、その平面部分の両面から基材外側部分によって覆われた構造を有しているシート状の製剤においては、下記に示す方程式群を用いることにより、同様にシミュレーションすることができる。図9は平板型座標モデルであり、先に述べた円柱型座標モデルとほぼ同様であり、拡散係数や表面放出速度係数およびパラメーターも同様である。すなわち、

$$\begin{aligned} \text{拡散方程式} \quad \partial C / \partial t &= D_1 (\partial^2 C / \partial r^2) && \text{内側部分} \\ \partial C / \partial t &= D_2 (\partial^2 C / \partial r^2) && \text{外側部分} \\ (r=0 \text{ は、シート内側部分の中心点である}) \end{aligned}$$

$$\text{初期条件} \quad C = C_{\text{init}}$$

$$\text{境界条件} \quad \partial C / \partial r = -F (C - C_{\text{atm}}) \quad : \quad r = R$$

$$\partial C / \partial r = -F (C - C_{\text{atm}}) \quad : \quad r = -R$$

$C_{\text{init}}$  : 初期における揮発性化合物濃度

$D_1$  : 内側部分の大きな拡散係数

$D_2$  : 端部分の小さな拡散係数

となる。

【0071】また、シート状の製剤は、シート状の基材内側平面部分の上下を、同じく基材外側部分のシートにてサンドイッチした構造になっているのである。このとき、シート状製剤の平面部分の縦方向および横方向の短い方の長さが、シート状の製剤の平均厚みの $20$ 倍以上であることが好ましい。より好ましくは、 $50$ 倍以上であり、さらに好ましくは $100$ 倍以上である。但し、上限については、特に制限はない。

【0072】さらに、シート状製剤において、長期に渡る一定の放出速度を得るためには、該基材内側部分を覆う該基材外側部分の平均厚みが、製剤自身の平均厚みの $1/100$ 以上、 $1/4$ 以下であることが好ましい。より好ましくは、基材厚みが製剤自身の平均厚みの $1/70$ 以上、 $1/7$ 以下であり、さらに好ましくは、 $1/50$ 以上、 $1/10$ 以下である。

【0073】シート状製剤の平均厚みは、 $0.01\text{cm}$ 以上、 $1\text{cm}$ 以下であることが好ましい。より好ましくは、 $0.03\text{cm}$ 以上、 $0.7\text{cm}$ 以下であり、さらに好ましくは、 $0.05\text{cm}$ 以上、 $0.5\text{cm}$ 以下である。

【0074】本発明の徐放性製剤は、ポリ乳酸、揮発性化合物、添加物、必要に応じて無機物を添加し、混合、混練、製剤としての適当な形状に成形することにより得られる。かかる徐放性製剤は例えば以下の成形加工法により製造することができる。

#### ④ 混合、混練

基材を製造する方法は、公知公用の混練技術、例えば、ヘンシェルミキサー、リゴンブレンダー等で各原料を固

体状で混合させたり、また押し出し機等を用いてポリマーを溶融させながら混練させる方法を採用することができる。

#### ⑤ 成形

本発明の徐放性製剤の形状は、前記したように紐状、球形、ペレット状、シート状のものが用いられる。これらの形状を有する製剤の製造に関しては、その形状の応じた製造方法を用いることができる。本発明の徐放性製剤は、基材の内側部分と外側部分の拡散係数が異なることが特徴である。そのため、まず内側部分を製造し、外側部分を被覆する要領にて製造することが可能である。

【0075】紐状の製剤については、すなわち、拡散係数の大きな値を有する紐状の内側部分をまず形成する。この方法は、通常押し出し成形法によるものである。この紐状の内側部分を巻き取り、内側部分材料とする。この内側部分材料を送り出し装置と巻き取り装置にはさんで使用するが、その途中に外側部分を形成するための押し出し機とクロスヘッドダイを設け、内側部分材料がこのクロスヘッドダイを通過する際に外側部分を形成するのである。この外側部分は、拡散係数がより小さい構成となっている。このようにして、紐状の拡散係数の異なる2種の材料からなる製剤を作製することができるのである。

【0076】拡散係数の異なる球状の製剤についても、同様に作製することが可能である。この場合、いくつかの作製方法があり得る。その代表的なものとしては、球型の内側部分を作製後、流動層を用いてのコーティングである。まず、拡散係数の大きな球型の内側部分を作製

する。内側部分の作製は、押し出し成形によりダイ面で紐状に加工されたものを、冷却カットすることにより得られる。ついで、この内側部分を流動層中にホッパーなどを介して投入し、コーティングを行う。流動層内部では、窒素ガスもしくは空気等を用いた下からのガス流によって上昇気流が形成されており、この上昇気流によって内側部分が流動状態になっている。また上昇気流とは別に、被覆部（外側部分に相当する）となる材料を溶剤に溶かしたのも下から吹き上げられている状態となっており、被覆部となる材料が基材に付着するとともに溶剤が気化することにより、被覆部を形成していくのである。但し、この方法の場合には、揮発性化合物と溶剤との揮発性能に留意する必要がある。また、この方法はペレット状の製剤を製造する時にも用いることができる。

【0077】また、球状の製剤を製造するにあたり、転動コーティング法を用いることも可能である。この場合にも基材として用いるのは、拡散係数の大きな材料である内側部分を転動コーティング装置内で転動させている状態において、被覆部にあたる外側部分の材料を溶剤に溶かしたものを吹きつけていくことによりコーティングを行うものである。

【0078】シート状の製剤を製造する方法としては、ラミネートフィルムを形成することにより行うことができる。例えば、Tダイから出たフィルムがまだ熱いうちに、加圧ロールにより貼り合わせることににより行うことが可能である。さらに詳しく述べると、一枚の内側部分に位置するシートに、それぞれ別に成形した外側部分の2枚のシートを上下に貼り合わせることににより行うことが可能となるのである。

【0079】本発明の徐放性製剤においては、揮発性化合物は、内側部分の製造の際に内側部分の基材に混合させておくことが好ましい。また、外側部分の基材に混合させておいてもよい。さらに、その両側に混合させておくことがさらに好ましい。以上のようにして、それぞれの形状に応じた製造方法を用いることができる。

【0080】

【実施例】以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

（実施例1）揮発性化合物としてイソペンチルアミン-β-メチルブタンを用いた。このイソペンチルアミン-β-メチルブタンはある種の昆虫の雄のみを誘引するアミド化合物系の揮発性化合物である。さらに、基材として生分解性高分子化合物として、三井化学株式会社製ポリ乳酸ホモポリマー商品名レイシア（分子量13万、以下、PLAと略す）を使用した。さらに、ブロッキング防止剤として、二酸化珪素を8.6%含有させることにした。これが全体として基材としての主要部分になる。

【0081】また添加物として加えたものは、三井化学株式会社製ポリエチレングリコール分子量4000（以下PEG4000と略す）と、協和醗酵工業株式会社製アセチルクエン酸トリブチル（以下ATBCと略す）を

使用した。

【0082】これらの物質を、PLA/二酸化珪素/PEG4000/ATBC/揮発性化合物=60.2/8.6/17.2/8.6/5.4の割合で混合したものを、ボール数100個のボールミルによる混合を30分間実施した。次いで、均一になった放出制御体の原料粉体を押し出し成形機ラボプラスミル（2軸（25mmφ）、ダイス1穴（4.0mmφ）で押し出し成形し、糸糸用巻き取り機で巻き取った。

【0083】できあがった農薬製剤は直径2.8mmであった。この農薬製剤を長さ20cmに切り取り放出量の測定用サンプルとした。さらに、この製剤を設定温度を30℃、平均風速を0.3m/secに設定した送風乾燥機に設置し、経時的に揮発性化合物残存量を測定して得た残存率の経時変化結果を図10に示す。

【0084】日数経過に応じて順当に揮発性化合物が減少していることが分かる。そして80日経過後において、残存揮発性化合物濃度は初期値の39%であった。この結果、実施例1で用いた製剤は相当量の揮発性化合物を残有させるものであり、揮発性化合物に対する拡散係数が小さい物質であることが予想された。

【0085】さらに、以下に与えられた方程式群を用いて、シミュレーションを行うことにより、図10に示す実測値の変化を十分に満足する拡散係数Dと表面放散速度係数Fを求めた。

$$\text{拡散方程式} \quad \partial C / \partial t = D (\partial^2 C / \partial r^2 + 1/r * \partial C / \partial r)$$

$$\text{初期条件} \quad C = C_{init}$$

$$\text{境界条件} \quad \partial C / \partial r = -F (C - C_{atm})$$

$C_{init}$  : 初期における揮発性化合物濃度

【0086】その結果、図11に示す実測値を満足する拡散係数と表面移動係数の組み合わせは、拡散係数D =  $1 \times 10^{-6}$  [cm<sup>2</sup>/Hr]、表面放散速度係数F = 0.003 [1/cm]であった。さらに、このようにして得られた拡散係数と表面放散速度係数の組み合わせから計算される1日の揮発性化合物の放出速度をシミュレーションにより示した結果が、図12である。得られた結果を基に最初の1日目の放出量は、4.27 [mg/day]であり、10日目の放出量は、0.92 [mg/day]であり、さらに80日目の放出量は、0.24 [mg/day]であった。

【0087】（実施例2）揮発性化合物として、N-2-メチルブチル-1-メチルプロピルアミドを実施例1と同じく用いた。さらに、基材として生分解性高分子化合物として、実施例1と同じく、PLA（分子量13万）を用い、同様にブロッキング防止剤として、SLCを8.6%含有させた。添加物として実施例1と同様のものを用いた。これらの物質を、PLA/二酸化珪素/PEG4000/ATBC/揮発性化合物=56.8/8.6/17.2/12.0/5.4の割合で混合したものを、ボール数100個のボールミルによる混合を30分間実施した。こ

の場合においても、実施例1と同じように、30℃の雰囲気にて揮発性化合物の放散特性を確認するための残存率の測定を行った。結果を図13に示す。

【0088】日数経過に応じて揮発性化合物が減少しているがその減少速度は実施例1に比較して極めて早いものであることが分かる。そして80日経過後において、残存揮発性化合物濃度はほとんど0%であった。

【0089】この場合についても、実施例1と同様に、与えられた方程式群を用いて、拡散係数Dと表面放散速度係数Fの組み合わせを求めると、得られた値として、拡散係数 $D = 1 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ 、表面放散速度係数 $F = 0.003 [1/\text{cm}]$ が与えられた。このシミュレーション結果は同じく図13に示している。

【0090】以上の結果を基に、1日の放出量を求めると、図14のようになった。得られた結果を基に最初の1日目の放出量は、7.19 [mg/day]であり、10日目の放出量は、2.22 [mg/day]であり、さらに80日目の放出量は、0.04 [mg/day]であった。

【0091】(実施例3) 実施例1および実施例2によって与えられたそれぞれの基材を用いるものとし、それぞれの基材を用いて得られた拡散係数と表面放散速度係数を用いて、同じ揮発性化合物を用いた製剤のモデルを作製し、与えられた条件におけるシミュレーションを実施した。製剤として選んだ構成は、図15に示している。

【0092】製剤には、実施例2において示された直径1.6 [mm]の内側部分と、内側部分を取り巻く外側部分として、実施例1において示されたものを用い、製剤の直径は2.6 [mm]とした。その形状を図15に示す。内側部分における基材の拡散係数は $D = 1 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ であり、外側部分における基材の拡散係数は $D = 1 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ である。この設計した製剤の揮発性化合物の残存濃度の時間変化および1日あたりの放出量をシミュレーションにより求めた結果を図16に示している。

【0093】この場合、その放出量は、極めて安定しており、その放出特性は、図6に示したものに近く、理想的な放出特性を有しているといえることができる。初日における放出量は、0.94 [mg/day]であり、10日目における放出量は0.67 [mg/day]である。さらに80日目における放出量は0.37 [mg/day]となっており、放出試験開始直後における放出量の抑制により、初期における揮発性化合物の放出を抑制し、かつ長期に持続できることを示したものである。

【0094】この製剤は、外側部における基材の拡散係数が小さいために、製剤の表面とその内部における残存揮発性化合物濃度に大きな勾配が生じている。しかし、内部の基材は大きな拡散係数を有しているために、内部における残存揮発性化合物の濃度勾配はほとんどない状態となっている。

【0095】つまり、揮発性化合物は、製剤の被覆部分が外部に放出するための抵抗層となって存在し、その結果、放出速度が一定となるように制御されているのである。この製剤は、長期にわたり極めて安定して、ほぼ等量の揮発性化合物を放出し続けることが可能であることが確認できた。本例では、内側部分の基材の拡散係数を $D = 1 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ とし、外側部分の基材の拡散係数をその1/10とすることにより、放出速度を一定にできることをシミュレーションにより確認した。

【0096】

【発明の効果】本発明の放出制御製剤は、ポリ乳酸と添加物とから構成される基材と、誘引作用、忌避作用または殺傷作用を有する揮発性化合物とからなり、揮発性化合物の放出速度を制御する機能を有したものであり、農業従事者の作業の効率化、簡素化に極めて優れた性能を発揮するものである。

【0097】また、本発明の製剤は、生分解性高分子を基材とし、生分解性を有するものを添加物としたものであるため、使用期間を過ぎた後に微生物などに分解され、製剤としての形状を残さず回収する必要がないため、経済的であり、環境を汚染しないものである。

【0098】さらに、本発明の製剤は、揮発性化合物の放出速度を一定にすることが可能であり、従来のものに比較して、初期における放出速度を抑制する結果、無駄な揮発性化合物の放出を極力低下させることが可能となる。これらの揮発性化合物は高価なものが多く、揮発性化合物の含有量を低下させることができれば、大幅なコストダウンが可能になる。

【0099】このように、本発明の製剤は、その持続性、地球環境に与える影響を極力小さくすることができると同時に、製剤自身の大幅なコストダウンを可能にすることができ、工業的にも極めて価値の高いものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】EVAを基材として用いた製剤の揮発性化合物の残存濃度変化を示す図

【図2】本発明でシミュレーションに用いた円柱座標のモデル図

【図3】図1に示した系の残存濃度変化の実測値(○印)と円柱座標モデルを用いて、シミュレーションを行った結果(実線)を示す図

【図4】図1に示した系の1日の放出量を示す図

【図5】(a)PLAを主体とした基材を用いた製剤の揮発性化合物の残存濃度変化の実測値(×印)と円柱座標モデルを用いてシミュレーションを行った結果(実線)を示す図

(b)揮発性化合物の1日の放出量を示す図

【図6】本発明でシミュレーションに用いた円柱型座標のモデル図

【図7】(a)放出速度を一定に保つ、揮発性化合物の

理想的な残存濃度変化を示す図

(b) 揮発性化合物の理想的な1日の放出量の変化を示す図

【図8】本発明でシミュレーションに用いた球体座標のモデル図

【図9】本発明でシミュレーションに用いた平板座標のモデル図

【図10】実施例1におけるPLAを主体とした製剤の残存濃度変化の実測値を示す図

【図11】実施例1における製剤の残存濃度変化の実測値(□印)と、実施例1における結果をもとに、揮発性化合物の残存濃度変化のシミュレーションを行った結果を示す図

【図12】実施例1における結果をもとに、拡散係数 $D = 1 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ 、表面物質移動係数 $F = 0.003 [1/\text{cm}]$ の条件で、揮発性化合物の1日の放出量の変化のシミュレーションを行った結果を示す図

【図13】実施例2における製剤の残存濃度変化の実測

値(□印)と、実施例2における結果をもとに、揮発性化合物の残存濃度変化のシミュレーションを行った結果を示す図

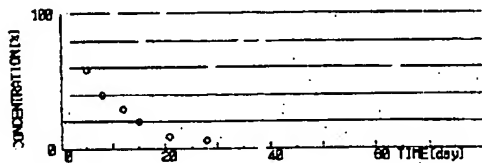
【図14】実施例2における結果をもとに、拡散係数 $D = 1 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ 、表面放散速度係数 $F = 0.003 [1/\text{cm}]$ の条件で、揮発性化合物の1日の放出量の変化のシミュレーションを行った結果を示す図

【図15】実施例3において設計した揮発性化合物を含む製剤の形状を示す図

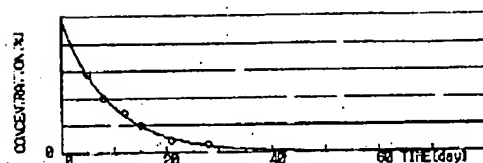
【図16】(a) 基材の内側部分が拡散係数 $D = 1 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ 、表面放散速度係数 $F = 0.003 [1/\text{cm}]$ の条件で、外側部分が拡散係数 $D = 1 \times 10^{-6} [\text{cm}^2/\text{Hr}]$ 、表面放散速度係数 $F = 0.003 [1/\text{cm}]$ の条件で、揮発性化合物の残存濃度変化のシミュレーションを行った結果を示す図

(b) 揮発性化合物の1日の放出量の変化のシミュレーションを行った結果を示す図

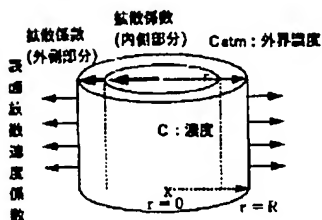
【図1】



【図3】



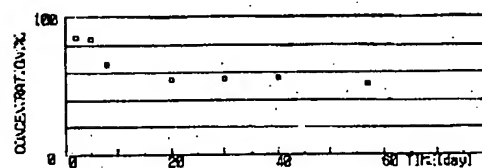
【図6】



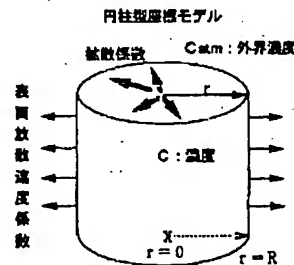
【図8】



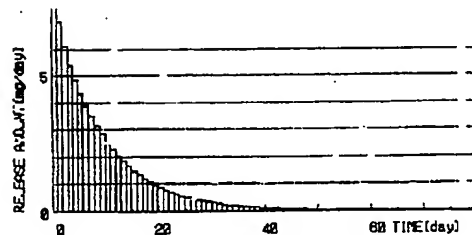
【図10】



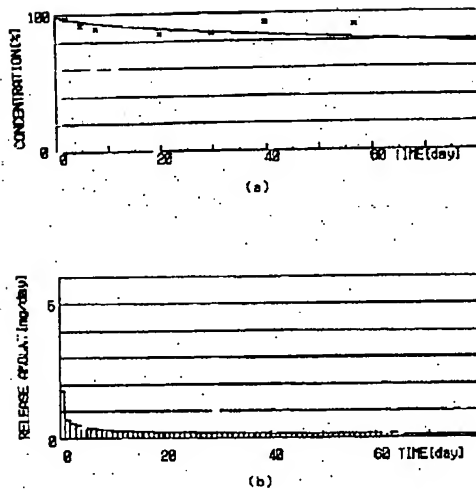
【図2】



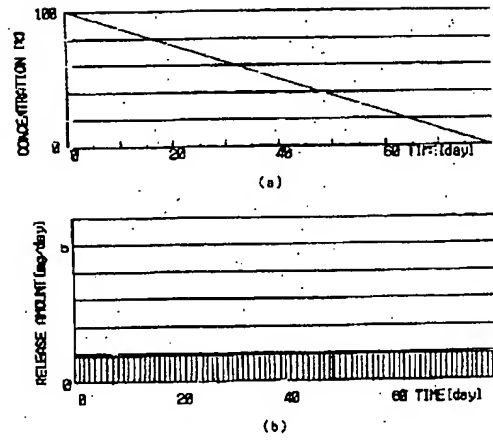
【図4】



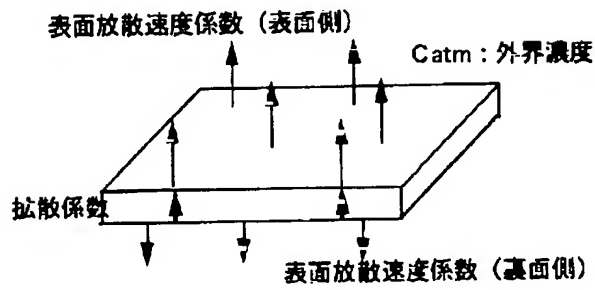
【図5】



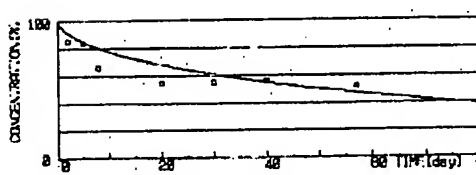
【図7】



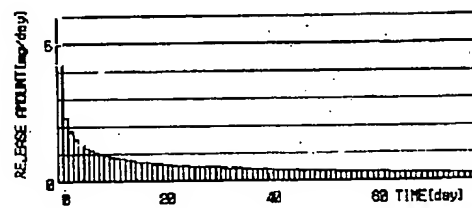
【図9】



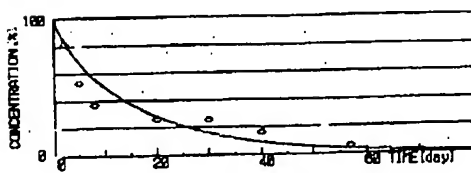
【図11】



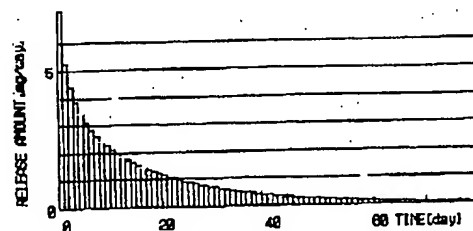
【図12】



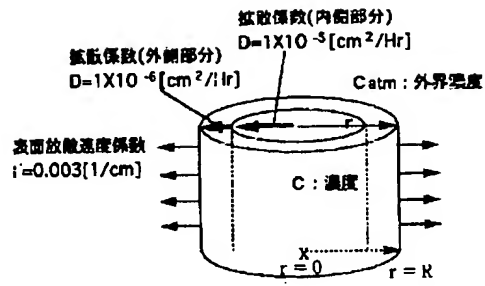
【図13】



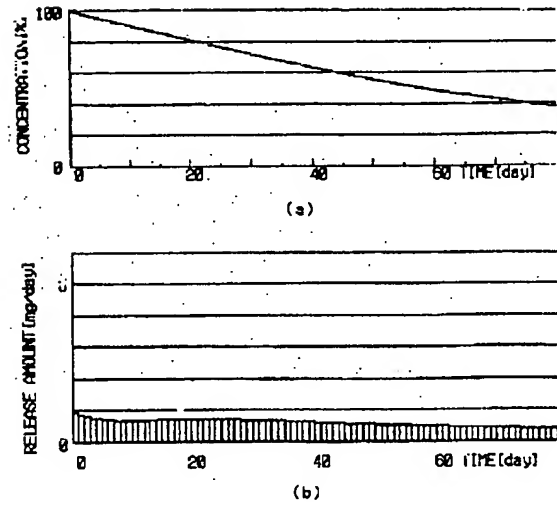
【図14】



【図15】



【図16】





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**